

## 2020年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

荒川 泰弘

研修先：Developmental Therapeutics Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute,  
National Institute of Health, Bethesda, MD, USA

指導者：Dr. Yves Pommier

研修内容：1. 希少癌のオミックスデータと臨床情報を結びつけるウェブツールの構築  
2. 内分泌癌・神経内分泌腫瘍のオルガノイドを使った薬剤スクリーニング  
3. 新規 ATR 阻害剤の DNA 障害性抗癌剤との相乗効果の検証

研修期間：2021年3月～2023年3月

現所属：東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座

### 1. はじめに

このたび日本臨床薬理学会海外研修員に選考していただき、米国 National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI) にある Dr. Pommier ラボに2年間留学してまいりました。とても貴重な経験をさせていただき、関係された皆様に感謝いたします。

### 2. メリーランド州ベセスダでの生活

留学を開始した2021年3月は、まだ世界中がコロナウイルスのパンデミックで混乱していました。米国入国後は自主隔離が必要であり、早々にホテルで2週間過ごすことになりました。またラボは感染拡大予防のために午前か午後のシフト制になっており、実験ができる時間も半年近く制限がありました。

私たち家族が住んだベセスダは、ワシントン D.C. の中心から地下鉄(レッドライン)や車で約30分の距離にある街です。ベセスダ駅の周辺には Bethesda Row という商店街があり、個人的にはアップルストアがあるのが最高でした。借りていたアパートのすぐ前の通りは歩行者天国になっていて、レストランが並んでいます。金曜日には歩行者天国で小さなライブが開催され、自宅にもその音が聞こえてきて賑やかでした。

世界最多の新型コロナウイルス感染者数と死者数を出してしまった米国ですが、日本よりひと足早く日常生活を取り戻しました。感染予防の規制も徐々に解除され、感染する可能性を過度に気にしない人が多くなったように思いま

す。私たち家族も全員感染してしまいましたが、息子が受診した小児科医には“これで数カ月間は感染する心配をしなくても大丈夫だね”と言われたくらいです。

### 3. 研究について

私は大学院在籍時に、DNA topoisomerase 1 (TOP1) を標的とする抗癌剤であるイリノテカンの耐性機序について研究していました。Dr. Pommier は DNA トポイソメラーゼの分子生物学、および癌との関連性についての第一人者であるため、当時より彼のラボからの論文に注目していました。大学院卒業後は腫瘍内科医として、主に消化器癌の化学療法に従事していましたが、副作用の強い抗癌剤治療を効率よく行うためには、治療効果や副作用の予測因子に対する知識が不可欠だと痛感しました。そのため、今回の海外研修員の機会を利用し、さらなる知識と経験を得たいと思ひ応募しました。

所属したグループでは、癌培養細胞株、患者由来癌オルガノイド、マウスゼノグラフトなどを用いて、主に抗癌剤の前臨床研究を行っています。スタッフとポストドクをあわせて十数人のグループで、毎週オンラインでミーティングを行っています。グループのミーティングは、各研究者がどのような研究をしているのか理解する助けになりました。また各部門同士の交流も活発で、抗癌剤のスクリーニングを National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) のラボとコラボレーションで、専用のロボットを使用して行ったりもしました。

著者連絡先：荒川泰弘 東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座 〒105-8471 東京都港区西新橋 3-19-18

TEL : 03-3433-1111 E-mail : yarakawa@jikei.ac.jp

投稿受付 2023年5月10日, 第2稿受付 2023年7月27日, 掲載決定 2023年8月3日

ISSN 0388-1601 Copyright : ©2023 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)



Photo. アメリカ国立衛生研究所, ベセスダキャンパス内 Dr. Pommier ラボのあるビル 37

さらに、私たちのラボは新薬の臨床研究にも深く関与しています。NCIのクリニックで治験を行っている臨床医がスタッフとして所属しており、交流が活発でした。日本ではがん薬物療法専門医として希少癌の治療に当たることも多かったので、経験を活かした研究ができたと思います。着任当初からは少しのアップデートがありました。主に3つのテーマで研究をしました。

#### (1) 希少癌のオミックスデータと臨床情報を結びつけるウェブツールの構築：

NCIのクリニックで採取された希少癌サンプルのオミックスデータと、患者の臨床情報を結びつけるウェブツールの構築に参加しました。このツールの細胞株のバージョンは、すでに論文で報告されています<sup>1)</sup>。副腎皮質癌、褐色細胞腫、小細胞肺癌について論文をあたって最近の見地を吸収しつつ、臨床情報の注釈などを行いました。将来的には、このツールを使った解析が新しい治療法の開発や化学療法の効果予測などに繋がっていくことを夢見しています。

#### (2) 内分泌癌・神経内分泌腫瘍のオルガノイドを使った薬剤スクリーニング：

近年、オルガノイドは発癌機構や治療標的の解明、治療薬の効果を評価するために広く利用されています<sup>2)</sup>。従来の癌細胞株や動物移植モデルを補完するツールとして非常に有用ですが、内分泌癌や神経内分泌腫瘍にはオルガノイドの樹立方法が報告されていない癌腫が多くあります<sup>3)</sup>。NCIのクリニックで採取された副腎皮質癌のサンプルから効率の良いオルガノイドの培養方法を確立し、薬剤スクリーニングや治療標的の解明に利用することを目標にして

研究していましたが、長期に培養を継続できる条件は充分には同定できていません。

#### (3) 新規 ATR 阻害剤の DNA 障害性抗癌剤との相乗効果の検証

Dr. Pommier ラボは伝統的に DNA 障害性抗癌剤の作用機序や DNA 損傷応答について広く研究しています。DNA 損傷応答経路には ATM, ATR, DNA-PK といったキナーゼが必須ですが、近年 ATR に対する特異的な阻害剤の開発が進み、一部は臨床で応用されています<sup>4)</sup>。また ATR 阻害剤は DNA 障害性抗癌剤、特にプラチナ製剤やトポイソメラーゼ阻害剤などと相乗効果があることが知られています。新規開発された ATR 阻害剤の効果と DNA 障害性薬剤との相乗効果を検討して、今後の臨床開発を進めていくために理論的な根拠を構築しました。

#### 4. 終わりに

2年の留学期間はあっという間に過ぎ、生後8カ月で渡米した息子は大きく成長しました。一方で私は帰国した現在も投稿中と書きかけの論文を仕上げるべく、いまだに奮闘しているところです。専門医となってから10年以上のあいだ臨床で癌治療に携わってきましたが、今回の留学を振り返ると研究に集中することができた環境はとてもありがたかったと改めて実感しているところです。

今回の留学では、とても貴重な経験をさせていただきました。帰国後も、ラボメンバーとは定期的にウェブミーティングを続けています。とくに、癌のゲノミクスデータと臨床情報を結びつけるウェブツールのプロジェクトは、現在も継続しています。遺伝子プロファイリングやバイオマーカーの解析を活用して、癌化学療法の個別化に貢献したいと考えています。留学を通じて築いた海外の研究者との繋がりや経験を活かして、癌化学療法と臨床薬理的なアプローチを融合させることを目指しておりますので、よろしくお願いたします。

#### 文 献

- 1) Luna A, Elloumi F, Varma S, Wang Y, Rajapakse VN, Aladjem MI, et al. CellMiner Cross-Database (CellMinerCDB) version 1.2: Exploration of patient-derived cancer cell line pharmacogenomics. *Nucleic Acids Res.* 2021; **49**(D1): D1083-93. doi: 10.1093/nar/gkaa968.
- 2) Fan H, Demirci U, Chen P. Emerging organoid models: leaping forward in cancer research. *J Hematol Oncol.* 2019; **12**(1): 142. doi: 10.1186/s13045-019-0832-4.
- 3) Baregamian N, Sekhar KR, Krystofiak ES, Vinogradova M, Thomas G, Mannoh E, et al. Engineering functional 3-dimensional patient-derived endocrine organoids for broad multiplatform applications. *Surgery.* 2023; **173**(1): 67-75. doi: 10.1016/j.surg.2022.09.027. Epub 2022 Nov 16.
- 4) Jo U, Murai Y, Takebe N, Thomas A, Pommier Y. Precision oncology with drugs targeting the replication stress, ATR, and schlafen 11. *Cancers (Basel).* 2021; **13**(18): 4601. doi: 10.3390/cancers13184601.